

COLESTEROLO ALTO IN LOW-CARB O CHETO?

Pochi giorni fa è uscito uno studio molto importante che riguarda le persone a cui si è alzato molto il colesterolo LDL seguendo una dieta low-carb o chetogenica. Ho ritenuto potesse essere utile scrivere questo approfondimento perché so che molte persone si trovano in difficoltà: con il colesterolo a quei livelli, il medico curante spinge ad assumere statine. Purtroppo pochissimi medici in Italia conoscono il fenotipo LMHR e quindi è normalissimo che reagiscano così. In questo approfondimento oltre a riportare i risultati dello studio si trovano anche informazioni generali sui LMHR e il lipid energy model. Riporta anche tutte le referenze agli studi, quindi è possibile inoltrarlo al medico. Importante: inviare il formato digitale, se viene stampato non saranno presenti i link agli studi.

IMPORTANTE: le informazioni riportate in questo documento non sono consigli medici. Un medico italiano informato su questi argomenti è il cardiologo [Nicola Triglione](#), se conoscete altri cardiologi che conoscono il fenotipo LMHR vi prego di segnalarmelo.

Abbiamo parlato di LMHR anche in questa [diretta](#) con la dottoressa Stefania Cazzavillan.

PREMESSA

Nel 2015 Dave Feldman inizia la dieta chetogenica e dopo poco tempo il suo colesterolo aumenta moltissimo arrivando fino a 368 mg/dL. Essendo lui un ingegnere informatico inizia a fare molti esami e a monitorare i suoi valori. Scopre che non è l'unico a cui il colesterolo è schizzato alla stelle seguendo una dieta chetogenica o low-carb e nel 2017 pubblica sul suo blog un [articolo](#) dove per la prima volta viene descritto il fenotipo LMHR Lean Mass Hyper Responder.

CHI SONO I LMHR?

Le persone che vengono definite LMHR sono quelle che dopo aver iniziato un'alimentazione chetogenica o low-carb hanno visto aumentare considerevolmente i livelli di colesterolo:

LDL superiore o uguale a 200 mg/dL

HDL superiore o uguale a 80 mg/dL

Trigliceridi inferiori o uguali a 70 mg/dL

IMPORTANTE: prima di iniziare una dieta low-carb o chetogenica queste persone avevano livelli di colesterolo normali.

Con questo tipo di profilo lipidico il rapporto trigliceridi : HDL sarà inferiore a 1. Quando questo indice è inferiore a 1,8 si ritiene che ci sia assenza di rischio cardiovascolare. Riferimenti bibliografici [qui](#).

Solitamente sono magri: uomini grasso corporeo inferiore o uguale al 20%, donne inferiore o uguale al 23%. Solitamente sono allenati, spesso molto. Però queste due condizioni, anche se si verificano spesso, **non sono necessarie per essere definiti LMHR**.

Ma perché l'LDL si alza così tanto in queste persone? Secondo Dave la spiegazione è il "lipid energy model" (modello energetico lipidico).

LIPID ENERGY MODEL

Nel lipid energy model la bassa assunzione di carboidrati determina l'utilizzo di grassi come principale carburante delle cellule. Il glucosio può circolare nel sangue senza problemi, mentre i grassi no, in quanto i grassi nel sangue sono come l'olio nell'acqua, non si mischiano bene. Quindi il corpo trasporta i grassi nel sangue su delle barchette chiamate lipoproteine. Questi grassi in realtà si chiamano trigliceridi: tre molecole di acidi grassi tenuti insieme da una molecola di glicerolo. La lipoproteina che trasporta i trigliceridi alle cellule si chiama VLDL (Very Low Density Lipoprotein). Una volta che ha consegnato il suo carico di acidi grassi la VLDL cambia nome, diventando una LDL (Low Density Lipoprotein).

Quindi, quando riduciamo i carboidrati nella nostra alimentazione, le nostre cellule assorbiranno più trigliceridi dal flusso sanguigno per utilizzarli come carburante. Per questo quando si segue un'alimentazione a basso contenuto di carboidrati, solitamente i trigliceridi diminuiscono. Dico solitamente perché se mangiamo low-carb, ma assumiamo un eccesso di calorie rispetto al nostro fabbisogno, questo verrà trasformato in trigliceridi e ne avremo comunque tanti in circolo.

Importante: durante una chetogenica, i chetoni sono una fonte di energia secondaria, gli acidi grassi restano comunque la fonte primaria.

Quindi riassumendo:

- 1) Le cellule hanno bisogno di energia.
- 2) In una dieta povera di carboidrati, il carburante principale per produrre energia sono i trigliceridi.
- 3) Le VLDL portano i trigliceridi alle cellule e dopo averli consegnati si trasformano in LDL.

Quindi le LDL aumentano perché sono il mezzo di trasporto del carburante principale utilizzato dalle cellule: i trigliceridi. Per essere precisi il mezzo di trasporto sono le VLDL, che una volta consegnati i trigliceridi diventano LDL.

Per avere una descrizione più dettagliata e scientifica consiglio di leggere [questo](#) articolo.

ESPERIMENTO DEI BISCOTTI OREO

Ritengo importante in questo contesto citare anche l'interessantissimo [esperimento](#) di Nick Norwitz, PhD, anche lui LMHR. Nick ha cominciato la dieta chetogenica per mandare in remissione la sua colite ulcerosa (ci è riuscito). Al momento di iniziare questo esperimento Nick era in chetogenica da 1520 giorni. Prima di iniziare la chetogenica l'LDL di Nick era 95 mg/dL per poi alzarsi vertiginosamente fino ad arrivare a 545 mg/dL.

Ritengo importante fare una precisazione: il condizionamento che i grassi saturi facciano male è veramente duro a morire, infatti alcuni medici e ricercatori suggeriscono ai LMHR di limitare i grassi saturi, supponendo che possano essere la causa dell'aumentato colesterolo. Quindi Nick nello studio specifica che il suo LDL era a 545 mg/dL in quanto *"era particolarmente magro e, per inciso, seguiva una dieta chetogenica a basso contenuto di grassi saturi"*. Fa questa affermazione per mostrare che nel suo caso limitare i grassi saturi non ha abbassato il colesterolo LDL.

L'esperimento era costituito da due interventi distinti: nel primo intervento Nick ha assunto 12 biscotti Oreo per 16 giorni suddivisi in due pasti giornalieri. Questo quantitativo gli ha apportato 100 g di carboidrati in più al giorno. *"I biscotti Oreo sono stati scelti come esempio canonico di "cibo non salutare" e come dimostrazione che, per ridurre il colesterolo LDL nel fenotipo LMHR, la qualità dei carboidrati non è rilevante quanto la loro semplice presenza."*

Nick è una persona molto rigorosa e per eliminare possibili fattori confondenti ha deciso di mantenere lo stesso livello di chetosi anche mentre assumeva i biscotti Oreo. Questo è stato possibile grazie all'assunzione di chetoni esogeni.

Dopo la fase con gli Oreo, Nick ha seguito un periodo di "pulizia" di 3 mesi, seguendo una dieta chetogenica che gli ha permesso di tornare al peso iniziale e a livelli di colesterolo simili. Questo è molto importante, in quanto garantisce che le condizioni di partenza dei due interventi siano simili e non ci sia alcun effetto residuo della dieta con gli Oreo.

Dopo questo periodo di pulizia Nick ha iniziato il secondo intervento: ha assunto per 6 settimane 20 mg di Rosuvastatina al giorno (scelta dopo una consultazione con il medico di base del soggetto e un cardiologo) ritenuto sufficiente per consentire ai livelli di LDL-C di raggiungere uno stato stabile.

Risultati (riporto il testo dello studio)

"Il BMI di base del soggetto era di 20,8 kg/m² con colesterolo LDL a 384 mg/dL. L'integrazione con Oreo, ha ridotto l'LDL a 111 mg/dL, una riduzione del 71%, riportando l'LDL entro l'intervallo di riferimento 'normale'. Il peso del soggetto è aumentato di 1,5 kg durante la fase Oreo. Il BMI è tornato al livello di base (20,8 kg/m²) dopo il consumo ad libitum di una dieta chetogenica durante il periodo di pulizia."

*Il trattamento con 20 mg al giorno di rosuvastatina ha ridotto l'LDL del soggetto da 421 mg/dL a 284 mg/dL, pari a una riduzione del 32%. Pertanto, **la riduzione dell'LDL con le statine è stata meno della metà di quella ottenuta con gli Oreo**, nonostante le 6 settimane di intervento con statine contro i 16 giorni con gli Oreo. Gli unici effetti collaterali degni di nota del trattamento con statine sono state le mialgie, con un lieve aumento della creatina chinasi."*

Questo esperimento sembra dimostrare la fondatezza del lipid energy model:

- 1) Quando mangiamo carboidrati, avremo glucosio nel sangue e le cellule useranno quello come carburante principale.
- 2) Quando mangiamo pochi carboidrati, ci sarà poco glucosio nel sangue e le cellule useranno i trigliceridi come principale carburante determinando un aumento di LDL circolante necessario per consegnare i trigliceridi alle cellule (per essere precisi le LDL si generano dopo che le VLDL hanno consegnato i trigliceridi).

Se il vostro colesterolo si è alzato in seguito alla riduzione dei carboidrati nella vostra alimentazione, potreste provare ad aumentarli per qualche settimana e vedere se anche il vostro colesterolo si abbassa. Nick ha assunto 100 g di carboidrati extra per 16 giorni, suddivisi in due pasti. Ricordo che 100 g di pasta contengono circa 70 g di carboidrati. Non è necessario usare carboidrati di bassa qualità come gli Oreo.

IMPORTANTE: uno studio fatto su una sola persona non può essere ritenuto attendibile. Perché quella persona potrebbe essere particolarmente sensibile all'intervento testato. Sicuramente è

interessante. Sembra che in seguito allo studio diverse persone LMHR abbiano provato ad aumentare i carboidrati ottenendo simili risultati. Restano comunque casi isolati, ci vorrebbe uno studio con un numero di partecipanti adeguato. Speriamo lo organizzino a breve.

È PERICOLOSO AVERE LDL ALTO NEI LMHR?

A dicembre 2023 il professor Matthew Budoff, professore di medicina alla UCLA e ricercatore, ha [presentato](#) i risultati preliminari di uno studio sui LMHR. Trovo importante sottolineare che la ricerca condotta dal professor Budoff è dedicata al miglioramento delle procedure che possono aiutare i medici a identificare precocemente i pazienti ad alto rischio di eventi cardiaci e progressione dell'aterosclerosi.

Lo [studio](#) è stato pubblicato a fine agosto 2024 e i risultati sono stati accolti con grande entusiasmo da tutto il mondo low-carb internazionale, in quanto molto positivi.

80 LMHR sono stati paragonati a 80 persone con livello di LDL “normale” e sono stati confrontati i livelli di placca, stenosi e calcio coronarici nei due gruppi.

Importante sottolineare che:

- 1) i LMHR avevano colesterolo LDL medio di 272 mg/dL, mentre le persone nel gruppo con LDL “normale” avevano LDL medio di 123 mg/dL.
- 2) i LMHR hanno avuto il colesterolo LDL così alto per una media di 4,7 anni. Alcuni lo avevano molto più alto, il valore massimo nei partecipanti allo studio è 591 mg/dL.

Ci tengo a menzionare che lo studio è stato finanziato dalla Citizen Science Foundation fondata da Dave Feldman. La mia idea di avere un giorno una Live Better Foundation che finanzia studi di ricerca nasce da qui. Le cose cambiano solo quando ci sono persone disposte a investire tempo e risorse per farle cambiare. Chiunque potrà donare alla Live Better Foundation.

ATTENZIONE: se avete LDL alto in seguito a una dieta low-carb o chetogenica potreste sottoporvi all'esame più predittivo del rischio cardiovascolare, il calcium score. È un esame che si può fare quasi solo privatamente, ma serve la prescrizione del medico (spesso può essere fornita dal medico che lavora nel centro analisi). Il nome completo dell'esame è: **TAC senza mezzo di contrasto per il calcolo del calcium score coronarico**. Non è un esame costoso, costa meno di 200 € solitamente. Se vi chiedono cifre molto più alte significa che non hanno capito bene che l'esame che si desidera fare, purtroppo non è ancora molto conosciuto. Specificare bene che è una TAC **senza mezzo di contrasto**. Abbiamo parlato estensivamente di questo esame nella [diretta](#) con il cardiologo Nicola Triglione. Segnalo a chiunque fosse interessato ad approfondire l'argomento prevenzione cardiovascolare che sul sito del dottor Triglione trovare una [masterclass](#) dedicata.

Ultima importante riflessione: l'esame del calcium score mostra la situazione attuale del calcio nelle coronariche, ma quel calcio può essere lì da tempo. Questo viene spiegato molto bene dal dottor Paul Mason al minuto 42:15 di questa [intervista](#). *“Un alto valore del calcium score può essere dovuto ai danni causati in passato. In questa situazione può essere utile ripetere l'esame ogni 2 o 3 anni, perché è molto importante rilevare se aumenta o no. Idealmente vogliamo avere un incremento inferiore del 5% annuo, in realtà meglio se zero. Ho avuto diversi pazienti che grazie a un corretto stile di vita hanno completamente arrestato la progressione della calcificazione.”*

Nei video in inglese su Youtube è possibile attivare la traduzione automatica dei sottotitoli, in questo [tutorial](#) spiego come fare.

Infine segnalo che nella sezione [approfondimenti](#) sul nostro sito si trova la traduzione scritta in italiano di tre importantissime presentazioni del dottor Paul Mason:

Perché il vostro medico pensa che il colesterolo faccia male (assolutamente da leggere)

La verità sul colesterolo alto (un po' tecnico ma interessantissimo, spiega questione LDL ossidato)

La vera storia delle statine (molto molto interessante)

Si possono scaricare in PDF e stampare.

Benissimo, finalmente è arrivato il momento di leggere l'importante articolo del professor Budoff. Da qui in poi vengono riportate le esatte parole dello studio. Lo studio in inglese si trova [qui](#).

AUMENTO DEL COLESTEROLO LDL INDOTTO DALLA RESTRIZIONE DEI CARBOIDRATI E ATERIOSCLEROSI: IL KETO TRIAL

CONTESTO: nelle diete chetogeniche e in quelle a basso contenuto di carboidrati possono verificarsi aumenti nel colesterolo LDL. Gli individui magri e metabolicamente sani con un basso rapporto tra trigliceridi e colesterolo HDL sembrano particolarmente suscettibili e danno origine a un nuovo fenotipo denominato "Lean Mass Hyper-Responder" (LMHR).

OBIETTIVO: lo scopo dello studio è valutare il carico di placca coronarica in individui LMHR e quasi-LMHR con LDL ≥ 190 mg/dL rispetto a individui con LDL inferiore dal Miami Heart Study (MiHeart).

METODO: sono stati inclusi 80 individui con LDL-C ≥ 190 mg/dL, colesterolo HDL ≥ 60 mg/dL e livelli di trigliceridi ≤ 80 mg/dL (parametri indotti da un'alimentazione con pochi carboidrati) e senza ipercolesterolemia familiare. Questi individui sono stati abbinati 1:1 con soggetti del Miami Heart Study. Il calcio nelle arterie coronariche e l'angiografia tomografica computerizzata coronarica (CCTA) sono stati utilizzati per confrontare la placca tra i gruppi e correlare il livello di LDL con il livello di placca.

RISULTATI: l'età media era di 55,5 anni, con un colesterolo LDL medio di 272 mg/dL (il più alto era 591 mg/dL) e una media di 4,7 anni in alimentazione chetogenica. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nella presenza di placca coronarica nel gruppo LMHR rispetto ai controlli MiHeart (LDL medio 123 mg/dL). Non è stata inoltre riscontrata alcuna correlazione tra il livello di LDL e la placca coronarica.

CONCLUSIONI: la placca coronarica in individui metabolicamente sani con LDL ≥ 190 mg/dL indotto da una restrizione di carboidrati attraverso una dieta chetogenica seguita per una media di 4,7 anni non è maggiore rispetto a un gruppo con un LDL medio inferiore di 149 mg/dL. Non emerge alcuna associazione tra LDL e placca in entrambi dei due gruppi.

Variazioni del colesterolo LDL negli studi sulla dieta chetogenica

Negli studi sulla dieta chetogenica si verificano ampie variazioni del colesterolo LDL: può diminuire oppure aumentare. I soggetti con indice di massa corporea normale (<25 kg/m²) sono i più propensi a mostrare un aumento del colesterolo LDL a seguito della restrizione dei carboidrati.

In 41 studi clinici randomizzati con assunzione giornaliera di carboidrati inferiore di 130 g, è stato osservato un aumento del colesterolo LDL solo nei soggetti con indice di massa corporea "normale" (<25 kg/m²). Nei soggetti in sovrappeso o con obesità di classe I il colesterolo LDL non è cambiato, mentre nei soggetti con obesità di classe II il colesterolo LDL è diminuito.

Fenotipo "lean mass hyper-responder" (LMHR)

I "lean mass hyper-responders" (LMHR) sono individui che, adottando una dieta a ridotto contenuto di carboidrati mostrano aumenti sorprendenti del colesterolo LDL ≥ 200 mg/dL, insieme a livelli elevati di colesterolo HDL ≥ 80 mg/dL e bassi trigliceridi ≤ 70 mg/dL. Questo fenotipo è **definito solo da questa triade di marcatori lipidici e non da alcun marcatore di "magrezza"**, anche se è tipicamente caratterizzato da un indice di massa corporea basso o normale.

Raccogliere dati attraverso la tomografia computerizzata coronarica (CCTA) sugli LMHR fornirà nuovi interessanti dati, visto che hanno un alto livello di colesterolo LDL e Apo B, ma assenza di altri tradizionali fattori di rischio cardiovascolari e assenza di disfunzioni lipidiche genetiche.

Obiettivo dello studio

Per fornire le prime evidenze sulla presenza o meno di placca coronarica in individui LMHR e quasi-LMHR, abbiamo cercato di verificare se individui con questo fenotipo (LDL-C ≥ 190 mg/dL, media 272 mg/dL, in chetogenica per una media di 4,7 anni) presentassero una carico di placca coronarica differente rispetto a individui con caratteristiche simili appartenenti al Miami Heart Study (MiHeart).

	LMHR	MiHeart
Colesterolo totale mg/dL	369	205
Colesterolo LDL mg/dL	272	123
Colesterolo HDL mg/dL	90	63
Trigliceridi mg/dL	64	96
Indice di massa corporea kg/m ²	22,5	25,8

Per vedere le deviazioni standard dei valori fare riferimento allo [studio](#)

I soggetti LMHR seguivano una dieta chetogenica da una media di 4,7 anni. Prima di cominciare la dieta chetogenica avevano livelli normali di colesterolo LDL (122 ± 36 mg/dL) e non presentano ipercolesterolemia familiare genetica.

Osservazioni

Le attuali linee guida per la prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica raccomandano una terapia farmacologica quando il colesterolo LDL è superiore o uguale a 190 mg/dL, indipendentemente dal livello di rischio a 10 anni. Tuttavia, i dati sull'evoluzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica in individui con colesterolo LDL elevato in assenza di malattia metabolica e/o ipercolesterolemia familiare sono limitati. Questo ha sollevato domande sul fatto che le linee guida sulla prevenzione si debbano applicare anche a coloro che presentano il fenotipo LMHR o quasi-LMHR oppure se questo fenotipo potrebbe rappresentare una risposta fisiologica con un profilo di rischio potenzialmente unico.

Sebbene sia necessaria cautela clinica, in quanto i dati completi su questo fenotipo sono ancora mancanti, le domande sono scientificamente legittime: qual è il livello di rischio associato all'aumento del colesterolo LDL in persone metabolicamente sane che seguono un'alimentazione a basso contenuto di carboidrati? E perché in queste persone si verifica questa risposta? Una delle ipotesi per spiegare l'emergere del fenotipo LMHR è il "lipid energy model" (modello energetico lipidico) che postula che la triade alto colesterolo LDL, alto colesterolo HDL e bassi trigliceridi emerga nel contesto di persone relativamente magre che seguono un'alimentazione a basso contenuto di carboidrati.

Ipotesi del modello energetico lipidico

Tipicamente, quando una persona relativamente magra e metabolicamente sana adotta una restrizione di carboidrati sufficiente a esaurire le riserve di glicogeno epatico, gli acidi grassi liberi rilasciati dagli adipociti vengono assorbiti dagli epatociti e risintetizzati in lipoproteine a bassissima densità (VLDL). L'aumento dell'esportazione di VLDL dal fegato, in combinazione con un aumento del turnover delle VLDL mediato dalla lipoproteina lipasi nei tessuti periferici (adipociti e miociti), genera un aumento delle LDL della linea Apo B. L'attività della lipoproteina lipasi riduce allo stesso modo il contenuto di trigliceridi in queste lipoproteine e aumenta il trasferimento dei componenti della membrana superficiale alle particelle Apo A, aumentando il colesterolo HDL; questo può spiegare la triade di alto LDL, alto HDL e bassi trigliceridi che definisce LMHR.

Conclusioni

Dopo una durata media di 4,7 anni di alto colesterolo LDL (media 272 mg/dL) indotto dalla restrizione dei carboidrati, un gruppo metabolicamente sano di soggetti LMHR non aveva un carico di placca aterosclerotica maggiore rispetto a un gruppo di soggetti sano con colesterolo LDL marcatamente inferiore.

Data la preponderanza di prove precedenti sul colesterolo LDL come fattore di rischio per le malattie aterosclerotiche e l'assenza di evidenza che questo sia valido anche nel caso dei LMHR, si ritiene che lo studio di questo fenotipo dovrebbe essere una priorità della ricerca.

Nota di Elena, in parole più semplici: non siamo certi che quanto oggi riteniamo corretto in merito alla pericolosità di un alto LDL si possa applicare anche a persone LMHR. I dati emersi dalla presente ricerca ci fanno pensare che un alto valore di LDL in persone **metabolicamente sane** non costituisca un fattore di rischio. Effettuare ulteriori ricerche su queste persone dovrebbe essere una priorità.